

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N° 506

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre DEILLE

Né le 2 Décembre 1901, à Saint-Aubin-Jouxte-Boulleng (S.-I.).

LE SYNDROME D'ALBRIGHT

Président : M. MONDOR, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1940

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

par

Pierre DEILLE

Né le 2 Décembre 1901, à Saint-Aubin-Jouxte-Boulleng (S.-I.).

LE SYNDROME D'ALBRIGHT

Président : M. MONDOR, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1940



I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GREGOIRE.
	LENORMANT.
	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBREDANNE.
	HARVIER.
	LEMAITRE.
	Pierre Duval.
	M. VILLARET.
	TROISIER.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
	N...
	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HALPHEN	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LENEGRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophtalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
Mlle GAUTHIER-VILLARS.	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

PCUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Obstétrique.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Pharmacologie.	VAUDESCAL	Obstétrique.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.		

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..		BASSET	
BRULE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHABROL		FEY	
CHEVALLIER ...		GATELLIER	
DONZELOT		de GAUDART	
DUVOIR	Clinique	d'ALLAINES ..	Clinique
GASTINEL	médicale.	LEVEUF	chirurgicale.
LAROCHE (G.) ..		MOULONGUET ..	
LIAN		MOURE	
MOREAU		QUENU	
SEZARY			

MM.	
EGALLE	
METZGER	
PORTES	
VIGNES	Clinique
	obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Son accueil, la présidence de ma thèse, pour laquelle il m'a fourni si élégamment une de ses études, me permettent de croire que Monsieur le Professeur MONDOR s'est souvenu des liens qui m'attachent à un de ses anciens Professeurs de Lycée, mon Père.

Je le remercie et j'en garde émotion et reconnaissance.

LE SYNDROME D'ALBRIGHT

INTRODUCTION

Parmi l'abondante nosographie, certaines variétés d'ostéopathies sont liées à différents états physiologiques : puerpéralite, ménopause, sénilité. Il existe des cas d'étiologie mixte et l'association d'un des facteurs de carence à l'un de ces états.

De l'observation d'une malade âgée de 14 ans entrée dans son service, le Professeur MONDOR, et quelques collaborateurs, a été amené à la recherche de l'association plusieurs fois signalée des deux maladies de Recklinghansen : ostéite géodique et neurofibromatose. ALBRIGHT dans ses travaux sur ces états décrit un syndrome assez particulier, dont nous avons pu observer plusieurs cas.

Ce syndrome serait fait de la coexistence des trois éléments symptomatiques suivants :

1°. — Lésions osseuses présentant topographiquement une tendance marquée à l'unilatéralité et réalisant cliniquement et histologiquement l'aspect d'une ostéite fibreuse.

2°. — Présence de taches pigmentaires, brunâtres, sans surélévation, à leur niveau, des téguments, et à la localisation exclusive ou prédominante sur le côté du corps où porte l'atteinte du squelette.

3°. — Constatation d'un dysfonctionnement endocrinien consistant accessoirement en troubles de la croissance, mais surtout en l'apparition d'une puberté précoce dans le sexe féminin. Chez l'homme les anomalies de la fonction génitale manquent complètement et le syndrome réduit à ses deux premiers éléments est loin de présenter la même netteté. Aussi il est peut-être difficile actuellement de suivre ALBRIGHT lorsqu'il intègre dans son syndrome certaines observations recueillies dans le sexe masculin et où la coexistence avec une ostéite fibreuse d'une pigmentation anormale ne constitue peut-être qu'une coïncidence.

Dans la description du syndrome telle que nous avons essayé de l'esquisser, nous ne retiendrons que les renseignements tirés d'observations ayant trait à des sujets du sexe féminin, nous réservant de revenir plus loin sur le complément d'information que l'on peut tirer de la confrontation d'observations partiellement similaires et se rapportant à des hommes.

Voici cette première observation :

Mlle L..., âgée de 14 ans entre en novembre 1938 dans le service du professeur MONDOR pour y subir divers examens radiographiques et anatomo-pathologiques destinés à élucider l'origine et la nature d'une affection osseuse évoluant depuis des années.

Le début des accidents remonte à 7 ans : fracture du col du fémur gauche à la suite d'une chute légère — appareil plâtré — consolidation avec déformation et raccourcissement entraînant une claudication. 4 ans plus tard, fracture du 1/3 supérieur de la diaphyse fémorale du même côté; elle consolide en laissant une crosse antéro-externe. Depuis 2 mois apparition de douleurs peu intenses, intermittentes, irrégulières, siégeant sur le membre inférieur gauche.

L'examen et l'interrogatoire révèlent par ailleurs, l'existence d'une pigmentation cutanée constatée à la naissance.

La puberté a été anormalement précoce : les règles sont apparues à l'âge de 7 ans. Elles se sont accompagnées de symptômes divers : gonflement des seins, apparition d'une légère pilosité axillaire et pubienne. D'abord irrégulières, peu abondantes et brèves elles sont devenues régulières, abondantes et douloureuses.

Comme antécédents personnels, quelques maladies éruptives mal définies par les parents.

Comme antécédents familiaux, on note chez la grand-mère une pigmentation analogue à celle de la neuro-fibromatose de Recklinghausen.

A l'examen : développement somatique plus développé que ne le comporterait l'âge de la malade. Seins formés, pilosité axillaire et pubienne d'adulte. Taille : 1 m. 55, poids : 60 kg. en rapport avec un développement appréciable du panicule adipeux.

Une pigmentation gris-café au lait, en placards allongés sur la partie inférieure et gauche de la paroi abdominale, sur la région lombaire et fessière, sur la cuisse, sur la jambe gauches, strictement localisés à cette moitié du corps. Il n'existe pas de taches buccales; les zones pigmentées ne sont pas prurigineuses, sans anomalies des phanères. En aucun point on ne perçoit ni nodules ni tumeurs sous-cutanées.

La cuisse gauche est déformée, le fémur paraît épaissi, la palpation est indolore. Il n'existe ni exophtalmie, ni teinte bleutée des sclérotiques, ni déformation crânienne. Aucun nodule perceptible de la région thyroïdienne. Cœur et poumons normaux. Diurèse normale.

Le toucher vaginal montre aisément un utérus moyennement développé, sans masses annexielles.

Examens radiologiques : (août 1934).

Fémur gauche — la Rx prend les 2/3 du fémur gauche supérieur : diaphyse élargie (diamètre doublé) jusqu'au massif trochantérien qui s'y trouve englobé : pas de décalcification notable.

La trame osseuse est floue, nuageuse, avec quelques

images lacunaires, kystiques, floues, délavées, traversées par des stries osseuses irrégulières. La corticale externe est amincie, mais non rompue, la corticale interne d'épaisseur normale. Il existe une inflexion légère (12° environ) à sommet externe au dessous du massif trochantérien. En ce point image d'une fissure osseuse large, mais incomplète, n'occupant que le 1/3 externe de l'os.

L'extrémité supérieure et le bassin donnent des images normales.

Examen Rx (août 1935).

Diaphyse élargie du fémur en 2 fuseaux épaissis, l'un au 1/3 moyen, l'autre au 1/3 supérieur.

Fracture siégeant à un travers de main au-dessous du bord supérieur du grand trochanter. Gros déplacement à sommet externe.

Au niveau du fuseau inférieur les 2 corticales paraissent amincies; dans l'ensemble pas de décalcifications notables.

Examen Rx (novembre 1938).

Exploration de la totalité du squelette.

Crâne — normal : cavités aériques bien développées, léger épaississement de la région occipitale. Selle turcique bien visible, de dimensions normales.

Colonne vertébrale : pas de décalcification.

Lombalisation de la première vertèbre sacrée. Au niveau de la colonne dorsale très légère scoliose à convexité gauche de D6 à D10.

Côtés : élargissement et aspects fibro-kystiques des 4

dernières côtes, le diamètre de la douzième est doublé, images de fuseau creusé de cavités polykystiques et très décalcifié.

Pas de lésions sur les côtes droites.

Membres supérieurs et ceinture scapulaire : omoplate gauche : images polykystiques de l'os, prédominant au niveau de l'angle supéro interne, respectant le pilier de l'acromion.

Humérus, radius, cubitus, os du carpe, métacarpe et phalanges : normaux.

A droite : pas d'anomalies.

Ceinture pelvienne et membres inférieurs.

Décalcification de la fosse externe iliaque gauche, avec déformations d'allure kystique, allongées, séparées par des travées osseuses minces et multiples — le pourtour de la cavité cotyloïde est occupé par une série de géodes descendant jusqu'à la tubérosité de l'ischion en arrière, sans atteindre la branche horizontale du pubis.

L'os iliaque à droite est normal.

Le fémur gauche est le siège de lésions accentuées. Elargi dans son ensemble, maximum au 1/3 supérieur de l'os et à la partie moyenne renflée en fuseau. Le 1/3 inférieur est à peu près respecté.

A la partie supérieure existe une forte inflexion, à sommet externe à la partie apicale de laquelle on aperçoit la fissure osseuse repérée sur les radiographies précédentes. La corticale externe est interrompue au niveau de la fissure. Deux géodes se trouvent au niveau du faisceau sous-jacent.

Imagés dans l'ensemble, de décalcification modérée.

Aucune lésion sur le fémur droit.

Tibia et péroné à gauche.

Au 1/3 inférieur du péroné, image kystique très étendue, doublant la largeur de l'os et fortement décalcifié.

Aucune image de lésions à droite.

D'autres examens ont été pratiqués.

Dans les urines : ni sucre, ni albumine.

Dans le sang :

Glycémie 1 gr. 58

Calcémie 110 pour 1.000

Calciurie 0,38 par 24 heures

Phosphatase 16,1 U. B.

Cholestérine 1 gr. 38 par litre

Dans les albumines du sérum :

Protéines totales 78 %

Sérine 56 %

Globuline 22 %

Rapport sérine

———— = 2,54.

globuline

Bordet-Wassermann et Friedmann : négatives.

L'examen interférométrique pratiqué ne donne aucun chiffre pathologique.

Quelques biopsies ont donné :

Pour le fémur gauche : on trouve des lamelles atrophiques à espaces médullaires où toute capsule graisseuse a disparu. On trouve d'une façon homogène de

nombreuses cellules conjonctives fermes à noyau fusiforme venant au contact des lamelles osseuses.

Biopsie cutanée d'une zone pigmentaire.

Peau normale sur les colorations ordinaires — les imprégnations à l'argent montrent que le pigment est beaucoup plus abondant qu'habituellement dans l'épiderme et qu'il en existe de fines travées dans le derme.

Biopsie d'un nodule fibro-kystique du sein.

Tissu mammaire normal, à tissu conjonctif assez dense.

Les acini sont normaux — les canaux galactophores sont un peu dilatés avec desquamation épithéliale discrète.

ETUDE DU SYNDROME CHEZ L'HOMME

Les observations jusqu'ici rapportées ont trait exclusivement à des malades du sexe féminin. Cédant à un désir de systématisation ALBRIGHT et ses collaborateurs en ont rapproché des cas observés chez l'homme, mais aussi fouillée qu'ait été l'enquête, on n'a pu retrouver la précocité de la puberté ni quelque autre trouble des fonctions génitales qui auraient permis de reconstituer la triade — si nettement évocatrice — décrite chez la femme.

Voici une deuxième observation se rapportant à un malade du sexe masculin :

A cette première observation que l'on vient d'étudier suit celle-ci, plus récente, d'un garçonnet :

Le jeune V..., âgé de 9 ans, paraissant âgé de 15 ans, vient pour claudication, dans le service de Monsieur MONDOR en mai 1940.

L'examen complet fait découvrir une fissure du col fémoral. Au centre d'une géode et une ostéite géodique diffuse.

Il existe aussi une pigmentation, mais unilatérale de la peau des flancs. Tout cela chez un enfant dont la taille dépasse de 0,15 à 0,20 cm. la taille d'un enfant de son âge, mais dont le développement cérébral est retardé et l'appareil génital resté infantile.

Au moment où les examens détaillés étaient entrepris, les événements obligèrent les parents à emmener l'enfant en province.

Il est difficile de préciser la date exacte du début de l'affection. Les taches pigmentaires sont parfois assez discrètes pour laisser l'entourage indifférent, la survenue inopinée de la menstruation, dans les premiers mois de la vie, ou des premières années, force plus souvent l'étonnement.

Les observations montrent que l'affection peut être en puissance dès le plus jeune âge. C'est l'atteinte squelettique qui conduit à une étude plus attentive de la maladie, mais la première fracture manifestation la plus frappante et aussi la plus grave, n'a pas toujours un caractère pathologique très net. Un traumatisme quelconque, si banal dans l'enfance suffit souvent à la justifier.

La lésion primitive du squelette peut apparaître très tôt.

FRACTURES PATHOLOGIQUES.

Le siège habituel de la première fracture est ordinairement le fémur. Mais si le caractère spontané de la fracture n'est pas toujours reconnu dès le premier accident, il arrive que l'infraction osseuse ait été précédée d'une incurvation diaphysaire progressive et en constitue en quelque sorte l'aboutissant.

Le seul symptôme fracturaire digne d'être noté est la bénignité relative et la rapidité de consolidation. Fonctionnellement le résultat est assez bon quoique qu'une importante incurvation osseuse puisse en résulter — comme c'est le cas pour l'observation décrite plus haut — au niveau de la cuisse de la malade de l'addition des petites déformations résultant d'une réduction imparfaite des multiples fractures qui se sont produites.

La survenue de nouvelles fractures sur le même os et au voisinage du premier trait est chose banale. C'est la répétition de ces fractures à l'occasion d'un traumatisme insignifiant, sinon nul, et portant sur le même os paraissant atteint d'une fragilité étonnante qui conduit à envisager l'existence d'une cause locale ou générale de cette méiopragie.

Il est permis de prévoir l'apparition d'une nouvelle fracture — observation décrite — lorsque l'exploration radiologique du squelette fait découvrir une fissuration spontanée n'entamant pas encore la totalité de l'épaisseur de la diaphyse, mais constituant une menace sérieuse.

L'aspect radiologique de cette fissuration, que l'on a découverte chez cette malade, fait penser aux rapports possible avec le syndrome de Milkmann. Rien, il est vrai, ne permet de formuler l'hypothèse d'une parenté ou d'une identité des deux maladies.

HYPERTROPHIES OSSEUSES LOCALISÉES OU DIFFUSES.

On n'a jamais trouvé mentionné de lacunes ou même d'amincissement de la voûte crânienne; le fait mérite d'être souligné en raison des rapports que SNAPPER a voulu établir entre l'affection en cause et certaines formes de xanthomatose du squelette.

Signalons l'intégrité, habituellement notée, de la selle turcique alors que le sinus sphénoïdal peut être comblé de tissu osseux dense de même que les cellules mastoïdiennes. Au niveau des membres les tuméfactions osseuses localisées ne sont uniquement décelables que sur les parties du squelette relativement superficielles. Suivant leur importance l'os apparaît comme soufflé et bosselé.

INCURVATIONS OSSEUSES.

Elles peuvent constituer le symptôme initial de l'affection et ont pu conduire à pratiquer une ostéotomie correctrice qui ne prévient d'ailleurs pas la récurrence. Ici encore le squelette du membre inférieur se trouve électivement atteint; des raisons d'ordre mécanique expliquent sans doute pareille localisation. Il ne faut pas croire que seules sont atteintes les diaphyses puisqu'on a noté 2 cas de coxa vara bilatérale.

L'exploration radiologique du squelette constitue un examen indispensable de l'examen clinique.

La lésion essentielle consiste en un aspect pseudo-kystique avec disparition de la trabéculation normale de l'os qui est parsemé de taches claires, juxtaposés ou non, aux limites plus ou moins nettes, à formes et dimensions variables, atteignant la corticale ou la médullaire ou encore l'une et l'autre de ces régions.

L'aspect lacunaire, à l'emporte pièce est noté une fois par ALBRIGHT au niveau des membres. Tantôt c'est l'existence de zones plus ou moins homogènes, de densité anormale; tantôt une juxtaposition de stries verticales, alternativement denses et claires.

L'ombre osseuse est parfois très irrégulières, formée de la fusion de quantité d'ombres plus ou moins denses, réalisant l'aspect d'une colonne de fumée.

L'intégrité de la corticale est un caractère presque constant, sauf au niveau des fractures, comme c'est le cas dans l'observation initiale.

Mais le caractère principal, c'est l'allure disséminée des lésions. Il n'existe aucune décalcification d'ensemble telle qu'on la voit dans la maladie de Recklinghausen.

Il faut noter l'irrégularité des cartilages épiphysaires, qui proviendrait d'une migration d'îlots cartilagineux à l'intérieur de la diaphyse osseuse; l'examen histologique a confirmé cette dissémination ectopique du tissu cartilagineux.

Il faut noter enfin une avance du développement des

points d'ossification avec fusion plus précoce des épiphyses.

TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS.

Un caractère important est la dissémination des lésions qui frappent certains éléments de la charpente osseuse en respectant complètement certains autres — l'os atteint, normal par endroits, présente ailleurs des plages pathologiques — le caractère fait rejeter l'analogie avec une ostéomalacie, ou une ostéose parathyroïdienne. En particulier, insiste ALBRIGHT, il n'y a pas de décalcification généralisée comme dans l'hyperparathyroïdie.

On peut toutefois penser qu'à un stade plus évolué de l'affection la totalité du squelette ne soit atteinte.

En bref, les lésions apparaissent comme disséminées, frappant plusieurs os, mais non dans leur totalité. Allant plus loin on peut affirmer que la topographie de ces manifestations ont un double caractère régional et unilatéral qui n'a d'ailleurs rien d'absolu et qui semble propre au stade initial de l'affection.

Les lésions pseudo-kystiques se localisent d'abord au membre inférieur puis gagnent le bassin, les membres supérieurs, la cage thoracique, le crâne et après un stade à prédominance unilatérale nette, la presque totalité de la charpente osseuse peut être atteinte.

L'examen radiologique du squelette de la hanche de

notre malade pratiqué à 3 ans d'intervalle prouve la tendance extensive des lésions.

C'est en s'appuyant sur l'intégrité histologique du squelette hors des points révélés malades par l'examen radiologique qu'ALBRIGHT propose la désignation d'ostéite fibreuse disséminée pour l'opposer à la forme généralisée de cette affection.

LA PIGMENTATION CUTANÉE.

Est le second élément du syndrome.

C'est une mélanochromie en taches assez étendues, brun ou gris sans dépression ou surélévation des téguments à leur niveau et ne donnant lieu à aucun prurit.

On ne note pas de pigmentation anormale des muqueuses — pas de troubles des phanères, pas de nodules ni de tumeurs sous-cutanées. Cette dyschromie date de la naissance ou peut apparaître plus brusquement dans la jeune enfance.

La topographie de cette pigmentation n'est pas indifférente. On retrouve encore ici le double caractère de la prédominance régionale et unilatérale avec atteinte élective de la nuque, la fesse, la cuisse, et les lombes.

L'unilatéralité de la pigmentation s'accompagne, dans certains cas d'une homo-latéralité de répartition des lésions osseuses.

Nous verrons plus loin qu'on a voulu, par un trouble

du développement embryonnaire du mésenchyme, expliquer cette homo-latéralité des atteintes osseuses et cutanées. Mais si cete interprétation paraît parfois justifiée, elle ne tient guère devant la constatation de la tendance à l'envahissement progressif de la presque totalité du squelette. ALBRIGHT a noté le caractère héréditaire de la pigmentation, cette même notion est retrouvée dans l'observation citée où la grand-mère de la malade présente des taches pigmentaires.

Il faut mentionner enfin la coloration bleue des sclérotiques.

La biopsie cutanée pratiquée par différents auteurs a montré la présence en quantité anormale d'un pigment, semblant être de la mélanine, inclu dans les mélanoblastes et le chorion.

PUBERTÉ PRÉCOCE.

Troisième élément du syndrome à symptôme frappant, la précocité sexuelle étant habituellement des plus nettes.

Toutes les observations concordent pour montrer l'apparition des règles dès le plus jeune âge. Il ne s'agit pas de pertes sanglantes vaginales vagues, mais de véritables menstruations qui, si elles ne sont pas très régulières au début, acquièrent rapidement les caractères de périodicité et de durée qui leur sont propres.

Les caractères sexuels secondaires font aussi préma-

turément leur apparition; hypertrophie du clitoris et des lèvres, formation du système pileux axillaire et sous-abdominal.

De la menstruation prématurée, il faut rapprocher l'arrêt de croissance, qui est précoce. Nous avons dit plus haut qu'il existait une avance notable à l'ossification et à la soudure épiphyso-diaphysaire, il est certain qu'il existe une stimulation poly-hormonale dont l'aboutissant est à la fois une maturation génitale prématurée et une avance à l'ossification et à la soudure épiphysaire entraînant un arrêt de l'évolution structurale.

S'opposant à cette génitalité précoce, le niveau intellectuel de ces malades est médiocre. Mais on ne peut en faire une règle absolue.

SYNDROME HUMORAL.

Dans le but d'aider à l'identification des cas rapportés, les dosages chimiques et biologiques habituels sont pratiqués.

Les taux du calcium sanguin,

La phosphorémie,

La phosphatase du plasma,

Le cholestérol sanguin,

La recherche de l'hormone gonadotrope dans les urines,

Le dosage de la folliculine dans les urines,

L'examen interférométrique du sérum,

Enfin le métabolisme de base,

Ont toujours évolué dans les recherches autour des chiffres normaux, par contre le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ est notablement augmenté dans l'observation que nous rapportons.

ALBRIGHT a retrouver dans ces rapports la précocité de la puberté rapporté des observations chez l'homme. Mais on n'a pu ni quelque'autre trouble des fonctions géniques qui permettent de reconstituer la triade, si nettement évocatrice, décrite chez la femme. Nulle part en effet dans toutes les observations publiées n'est mentionnée l'apparition d'une puberté prématurée. En somme on peut conclure de ces observations chez l'homme à l'absence de toute manifestation pathologique portant sur l'appareil génital et ainsi manque l'un des piliers de la triade échafaudée dans le sexe féminin. Et l'on serait tenté de considérer comme pure coïncidence l'association de pigmentation cutanée et d'ostéite fibro-kystique.

DIAGNOSTIC ET PATHOGENIE

ALBRIGHT et ses collaborateurs considèrent le syndrome : ostéite fibro-kystique disséminée, pigmentation cutanée et puberté précoce comme l'expression clinique d'une maladie nouvelle, et lui rattachent un certain nombre d'observations publiées dans la littérature sous le titre d'ostéopsathyrose, de maladie de Paget, de xanthomatose, d'association des deux maladies de Recklinghausen. Encore la puberté précoce manque-t-elle dans les observations masculines.

Cette schématisation voulue offre l'avantage d'une exposition didactique; elle isole et éclaire le syndrome parmi la masse des ostéites fibro-kystiques non parathyroïdiennes encore, peut-être, mal classées. Mais il est impossible de lui reconnaître une base anatomique et étiologique solide; un grand nombre d'auteurs font entrer la coexistence des symptômes relevés dans le cadre de telle ou telle affection connue. Aussi après l'étude du diagnostic différentiel, étudierons-nous l'autonomie même du syndrome — on élimine facilement un certain nombre d'affections comme l'ostéite tuberculeuse poly-kystique aux multiples géodes sur les petits os des extrémités;

La lymphogranulomatose osseuse aux foyers destructifs mal limités,

L'ostéomalacie, l'ostéomyélite chronique, les épithéliomas métastatiques aux foyers clairs;

Le léontiasis osseux aux formes hyperplasiques à prédominance crânienne, et dont encore la pathogénie reste mal connue.

Pour l'ostéosarcome, le diagnostic, au début difficile à différencier est vite individualisée par la rapidité de l'évolution.

Il en est de même pour la tumeur à myéloplaxes, mais par la suite ces tumeurs restent localisées et ne s'étendent pas à la totalité de l'os.

Le syndrome de Milkman avec douleurs osseuses et images de bandes de transparence caractéristiques avec tardivement des foyers de fracture, n'est pas à confondre puisqu'on ne signale au cours de l'affection ni puberté précoce, ni pigmentation.

Dans la chondromatose multiple, caractérisée par un accroissement exagéré des épiphyses fertiles, et essaimage d'îlots cartilagineux au milieu des segments osseux, d'où l'image de cavités kystiques rappelant l'ostéite fibro-kystique. La localisation de ces foyers de chondromatose est soit centrale, soit corticale; dans ce cas la corticale osseuse est si amincie qu'il se produit des fractures spontanées, comme dans l'observation citée. Mais

le caractère clinique le plus évident est l'arrêt des accroissements partiels. L'intérêt du problème est l'unilatéralité fréquente de cette chondromatose, réalisant la dyschondroplasie d'Ollier. Elle est de règle au début, par la suite il peut se produire une dissémination. Cette association permet d'envisager une relation d'ordre assez général entre les atteintes ostéo-cartilagineuses unilatérales et le développement d'une puberté précoce.

La maladie de Paget frappe l'âge mûr et se distingue de l'ostéite fibro-kystique par des images osseuses différentes, en particulier les plages de condensation, affectant des formes de mosaïque typique. Si le diagnostic ne se pose pas avec la maladie de Paget habituelle survenant chez l'adulte ou le vieillard, les formes juvéniles et localisées offrent des difficultés d'interprétation. L'absence de puberté précoce, dans les observations masculines, en lève un élément de discrimination. Mais la pigmentation et l'apparition chez des sujets très jeunes, sont en faveur de l'ostéite fibro-kystique.

Le problème des rapports du granulome lipoïdique et du syndrome d'ALBRIGHT est bien difficile à résoudre. Certaines manifestations de la xanthomatose s'identifient cliniquement au tableau que nous décrivons. En effet les images radiographiques du granulome lipoïdique des os simulent à s'y méprendre celles de l'ostéite fibro-kystique disséminée. Il y a quelques années on publia une observation de dégénérescence fibro-kystique de l'extré-

mité supérieure du fémur droit, considérée comme maladie de Recklinghausen jusqu'au moment où la biopsie d'une tuméfaction locale costale d'apparition récente vint affirmer le granulome lipoïdique.

Pour aider au diagnostic différentiel SNAPPER offre le schéma suivant :

Dans la maladie de Recklinghausen la corticale de tous les os est attaquée; dans le granulome lipoïdique des os, il y a des lésions osseuses multiples ressemblant à des kystes on a des ostéoclastomes. Dans la maladie de Recklinghausen le métabolisme calcique présente des troubles bien connus, il est normal dans le granulome, qui ne présente d'ailleurs aucun signe douloureux, distinction avec la maladie précédente.

Mais la difficulté du diagnostic différentiel réside pour le granulome lipoïdique des os de l'apparition d'une puberté précoce et une pigmentation anormale, sans doute due à une pigmentation viscérale, infiltration qui ne peut être qu'une réticulo-endothéliose avec simple prolifération cellulaire, ou déjà qu'une infiltration de ces cellules par les esters de la cholestérine. L'analogie peut être poussée plus loin, puisque la xanthomatose offre quelque fois un développement unilatéral, au moins pendant un certain laps de temps, unilatéralité sans doute en rapport avec le rôle que joue le sympathique sur la distribution des lésions.

Certains auteurs vont jusqu'à envisager une concep-

tion neuro-tissulaire de la xanthomatose, qui rend compte à la fois de l'inconstance de l'hypercholestérolémie et du rôle possible d'un facteur déclenchant local, de telle sorte que le processus, d'abord limité à un os, pourrait s'étendre peu à peu, comme on l'observe dans le syndrome d'ALBRIGHT.

On conçoit la difficulté du diagnostic, devant cette affection groupant les mêmes symptômes, offrant les mêmes signes radiologiques, les mêmes inflexions, les mêmes fractures faciles et spontanées, la même tendance à l'unilatéralité.

On cite l'observation présentée par ses auteurs d'abord comme ostéite fibro-kystique, vérifiée par biopsie, rangée par ALBRIGHT dans les cas typiques avec pigmentation et puberté précoce, qui s'est révélée secondairement granulome lipoïdique certain. Cette erreur serait très fréquente et dûe à la difficulté de se procurer et de préparer une biopsie révélatrice.

Tout prélèvement de lésions anciennes, de même que toute préparation incluse à la paraffine peuvent entraîner des erreurs telles qu'en l'absence de biopsie, prélevée et traitée avec toutes les précautions voulues, la distinction demeure impossible.

Les rapports du syndrome d'ALBRIGHT avec les autres formes d'ostéite fibro-géodique sont extrêmement complexes; nous envisagerons seulement la possibilité d'interpréter l'association ostéite et puberté précoce et

pigmentation comme le résultat d'une association des deux maladies de Recklinghausen.

Car c'est avec cette maladie que le syndrome d'ALBRIGHT est généralement confondu; en effet c'est le diagnostic le plus plausible devant une ostéite fibro-kystique généralisée.

Ce fut le mérite d'ALBRIGHT de marquer les différences très nettes qui séparent les deux affections. Les voici :

La maladie de Recklinghausen est une affection de l'adulte touchant les sujets de 20 à 30 ans, les formes lentes débutant dans l'enfance sont exceptionnelles; par cotre l'ostéite fibro-kystique disséminée d'ALBRIGHT atteint des enfants.

Dans la maladie de Recklinghausen les symptômes osseux sont rapidement généralisés à toutes les pièces du squelette; au contraire dans toutes les ostéites fibro-kystiques d'ALBRIGHT les lésions se disséminent peu à peu respectant tout à fait les portions non encore atteintes par la fibrose ou les kystes. Le processus paraît se développer sous une influence humorale l'unilatéralité fréquente de l'affection dans ses premiers stades vient accentuer cette distinction.

Les fractures spontanées sont fréquentes dans les 2 affections mais paraissent consolider plus régulièrement et plus vite dans le cas de syndrome d'ALBRIGHT que dans la maladie de Recklinghausen typique.

Cette maladie a un syndrome humoral propre, avec une hypercalcémie presque constante à laquelle répond, dans un grand nombre de cas, un adénome parathyroïdie. Cette hypercalcémie s'accompagne en règle d'une hypercalciurie, d'un abaissement de la phosphorémie et d'une augmentation des phosphatases. L'ablation de l'adénome parathyroïdien, quelquefois curatrice, vient confirmer le rôle de la réaction parathyroïdienne endocrinienne dans le syndrome humoral. Aucun de ces éléments ne se retrouve dans le syndrome d'ALBRIGHT; dans un cas on procéda à l'ablation d'une parathyroïde normale, cette intervention ne fournit aucun résultat.

A ces différences notables se joint le fait que 2 éléments : puberté précoce et pigmentation, inconnus dans les maladies de Recklinghausen en accompagnent le tableau clinique avec une remarquable constance.

Plus intéressant est le problème des ostéoses constatées au cours de la neuro-fibromatose. Une observation de STALMANN montre un cas de neuro-fibromatose avec lésions osseuses associées. Il cite les courbures scoliotiques de la colonne vertébrale, les anomalies de croissance en longueur et en largeur, les irrégularités de surface des os longs, surtout les modifications apparaissant sur les radiographies comme des kystes osseux sous périostés.

Ces derniers aspects peuvent se superposer à ceux de l'ostéite fibreuse avec lesquels ils risquent d'être con-

fondus : ce sont les subpériostales knochencystes de BROOKS et LEHMANN.

Les pigmentations de la neuro-fibromatose sont tout à fait comparables à celles des malades réunis par ALBRIGHT ou à celle de notre cas. Habituellement seul manque l'élément : puberté précoce; STOLMANN n'y attache pas d'importance. Il en cherche l'origine jusqu'à la période de développement embryonnaire; de telle sorte que non seulement la prédominance unilatérale des lésions, mais encore la symétrie de l'atteinte osseuse et de la pigmentation s'en trouveraient justifiées. Cette conception se heurte à l'absence complète de certains symptômes habituels de la neuro-fibromatose dans notre observation, de même que dans celles d'ALBRIGHT.

La pathogénie du syndrome d'ALBRIGHT, considéré comme tableau autonome, demeure jusqu'à présent très obscure.

Le mécanisme des malformations osseuses n'est pas élucidé : les auteurs allemands : PRIESEL et WAGNER surtout attachent une grande importance aux hémorragies intra-osseuses et insistent sur les modifications du temps de saignement et de coagulation, importance que les expériences de LEXER et LOTSCH ne confirment pas. Tout ce qu'on peut en dire, c'est que le début localisé, l'extension d'abord unilatérale font envisager un processus neuro-tissulaire, d'après WITTEK.

Sur la question de l'unilatéralité, BOJESSEN reconnaît qu'on ne peut faire jusqu'à présent que des hypothèses. WEISS rapproche la chondromatose multiple de l'ostéo-dystrophie fibreuse et admet que les cas de lésions unilatérales sont déterminés par une anomalie de groupement et d'ordonnance des éléments mésodermiques, lors de la segmentation. Une lésion unilatérale du mésoderme se comprendrait même à un stade ultérieur, quand ce tissu a déjà revêtu une disposition bilatérale et symétrique. Même à ce stade, il faudrait admettre que la lésion porte seulement sur une partie du tissu mésodermique, précisément celle qui donnera naissance à l'os et au cartilage, à l'exclusion des autres.

La genèse des lésions cutanées n'est pas mieux élucidée : elles paraissent en rapport topographique avec les lésions osseuses, ce qui appuie l'hypothèse d'une lésion tissulaire ou nerveuse localisée au départ, mais on ne sait rien de celle-ci.

La puberté précoce ne paraît explicable à GOLDHAMER que par un bien génétique hypothétique entre les glandes commandant le système génital et celles qui règlent le métabolisme calcique.

LOTSCH croit à une disposition du système endocrinien qui peut aboutir sous l'influence d'une action donnée, à la perturbation fonctionnelle associée de plusieurs glandes.

ALBRIGHT discute l'hypothèse d'une tumeur à cellules granuleuses de l'ovaire, quoique n'en faisant pas constatations dans ses observations. Une action du thymus lui paraît improbable, bien qu'une hypertrophie ait pu être constatée dans une de ses observations; elle agirait aussi sur les deux sexes alors que, dans le syndrome décrit, la puberté précoce n'existe que dans le sexe féminin. Il conclut à l'action du lobe antérieur de l'hypophyse qui lui paraît susceptible de rendre compte des différences constatées entre les deux sexes. La puberté serait provoquée par la production accrue ou mieux la libération des gonado-stimulines; chez la femme, cette libération aboutit à la maturation de follicules ovariens; chez l'homme, la stimulation excessive conduirait à l'atrophie testiculaire — comme on a pu le constater dans un cas rapporté dans la très intéressante observation du Professeur MONDOR.

Le déclenchement de cette libération prématurée d'hormones généralement encloses dans l'hypophyse jusqu'à la puberté se produirait sous une influence nerveuse. Ce sont les expériences de FRIEDGOOD et de BROOKS.

ALBRIGHT estime plus probable l'hypothèse d'un trouble neurologique commandant à la fois les ostéodystrophies, la pigmentation et le trouble endocrinien que celle d'une altération hormonale primitive. A l'appui de cette conception, il montre que les cas les plus sévères s'accompagnent aussi d'une déficience psychique accentuée,

ce qui répondrait à l'existence d'un désordre largement disséminé du tissu nerveux, bien qu'un seul cas ait présenté une anomalie des réflexes.

Mais, il n'élimine pas l'hypothèse d'un désordre embryologique intéressant les divers systèmes.

CONCLUSIONS

Devant l'incertitude de l'étiologie réelle, en l'absence de bases anatomo-cliniques on peut se demander si le syndrome d'ALBRIGHT garde toute sa valeur. Un fait est certain, il regroupe sur le plan clinique des observations disparates anormales dans le cadre des diverses affections auxquelles on a tenté de les intégrer : le kyste osseux, la tumeur à myéloplaxes, le remaniement pagétoïde, les ostéoporoses, toutes affections non spécifiques, aboutissants possibles de processus différents.

Ce syndrome présente, au moins chez les sujets féminins, un groupement constant bien particulier : la triade énoncée, les manifestations dyschromiques et osseuses et les anomalies pubertaires.

Mais les neuro-fibromatoses à signes osseux et surtout les xanthomatoses offrent des tableaux si comparables qu'on hésite à affirmer cette autonomie.

L'étude des observations nouvelles fera de l'ostéite fibro-kystique disséminée, avec pigmentation cutanée et puberté précoce, une entité morbide.

Vu	Vu
Le Doyen :	Le Président de la Thèse :
BAUDOUIN	MONDOR

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

ALBRIGHT, BUTLER, HAMPTON et SMITH. — Syndrom characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females. (*The new England journal of Med.*, 29 avril 1937, page 727).

ALBRIGHT, SCOVILLE et SULKOWITCH. — Syndrom characterized by osteitis fibrosa disseminata areas of pigmentation and a gonadal dysfunction. (*Endocrinology*. Avril 1938, page 411).

BARROSHIMA. — Neurofibromatose cutanea et ossea. (*Arq. Brasil. de Cir. et Ortop.* 4-87 sept. 1936).

GAUPP. — Pubertas praecox bei osteo dystrophia fibrosa. (*Monatsch. f. Kinderheilk.* 53 B and 1932, page 312).

COLDHAMMER. — Ostéo dystrophia fibrosa unilatéralis (*Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgen Strahlen*. T. 49, mai 1934, page 456).

HUMMEL. — Zwei Falle von Ostitis deformans Paget juvenilis. (*Röntgenpraxis*. T. 6, août 1934, page 513).

- MAC CUNE et BRUSCH. — Osteo dystrophia fibrosa. Report on a case in wich the condition was combined with precocious puberty, pathologic pigmentation of the skin and hyperthyroïdism, with a review of literature. (*American journal of diseases of Children*. T. 54, 1937, page 806 et ibid 1936, t. 52, page 745).
- MARIE (P.) et COUVELAIRE. — Nouvelle iconographie de la Salpêtrière. 1900, page 26.
- MONDOR (H.). — Un cas d'ostéite fibrogéodique. (*Journal de chirurgie*. Septembre 1935, t. 46, page 355).
- MONDOR (H.), DUCROQUET, LAURENCE. — Un cas d'ostéite fibro-kystique unilatérale, avec pigmentation et puberté précoce. (*Journal des Praticiens*, 10 décembre 1938).
- PRIESEL et WAGNER. — Ostitis fibrosa cystica generalisata. (*Ztschr f. Kniderh.*, tome 53, 1932, p. 146).
- SNAPPER et PARISEL. — Xanthomatosis généralisata ossium. (*Quart. J. Méd.* T. 2, p. 407. Juillet 1933).
- STALMANN. — Nerven, Haut, und Knochenveränderungen bei der Neuro-fibromatosis Recklinghausen und ihre Entsetzungs geschichtlichen Ensammenhänge. (*Virchow's Arch. f. path. Anat.* T. 289, 1933, page 96).
- WEIL. — Pubertas praecox und Knochenbruchigkeit. (*Klinik Wochen.* T. 1, 14 octobre 1922, p. 2.114).

